

Rec'd PCT/PTO 20 SEP 2004

10/508339  
PCT/JP 03/03925

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 3月29日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-093398

[ST.10/C ]:

[JP2002-093398]

出 願 人  
Applicant(s):

三菱ウェルファーマ株式会社

REC'D 23 MAY 2003

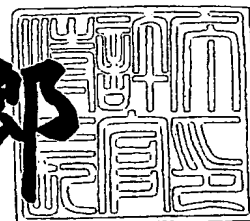
WIPO PCT

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3033382

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 IR02002

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/36

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

【氏名】 手島 浩慈

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100082511

【氏名又は名称】 高柳 昌生

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013114

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0114651

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 睡眠障害治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ORL-1 受容体アゴニストを含有する睡眠障害の予防および／または治療薬。

【請求項2】 ORL-1 受容体アゴニストの治療上の有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる睡眠障害の予防および／または治療薬。

【請求項3】 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である請求項1 または2 に記載の予防および／または治療薬。

【請求項4】 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である請求項3 に記載の予防および／または治療薬。

【請求項5】 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害群である請求項3 に記載の予防および／または治療薬。

【請求項6】 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である請求項3 に記載の予防および／または治療薬。

【請求項7】 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防および／または治療に用いる請求項1 または2 に記載の予防および／または治療薬。

【請求項8】 高照度光療法に用いる請求項1 または2 に記載の予防および／または治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、睡眠障害の治療および／または予防に有用な医薬に関する。さらに詳しくはORL-1 受容体アゴニストを含有する睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用な医薬の発明に関するものである。

【0002】

【従来技術】

ORL-1 (opioid receptor-like 1) 受容体 (FEBS Lett. 347, 284-288, 1994

, FEBS Lett. 341, 33-38, 1994) は  $\delta$ 、 $\kappa$ 、 $\mu$  受容体に次ぐ 4 番目のオピオイド受容体として 1994 年に発見された受容体であり、他のオピオイド受容体と約 60% のアミノ酸配列の相同性を有しているが、非選択的オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンが結合しない (FEBS Lett. 341, 33-38, 1994) という点で、他のオピオイド受容体とは明らかに異なっている。ORL-1 受容体は腸、脾臓などの末梢臓器にも発現しているが、主に中枢神経系に広く分布しており、特に大脳皮質、海馬、視床下部、扁桃体、脊髄に高密度に発現している (Eur. J. Pharmacol. 340, 1-15, 1997, Pharmacol. Rev. 53, 381-415, 2001)。

1995 年に ORL-1 受容体に対する内因性リガンドがフランスおよびスイスの研究グループによって相次いで同定され、それぞれノシセプチン (nociceptin) (Nature 377, 532-535, 1995) および orphanin FQ (Science 270, 792-794, 1995) と命名された。ノシセプチンは 17 個のアミノ酸から成るペプチドで、学習・記憶あるいは不安やストレスと関連する機能において重要な役割を担っていることが報告されている (Br. J. Pharmacol. 139, 1261-1283, 2000)。

### 【0003】

すなわち、ノシセプチンをラットの海馬に微量注入すると水迷路学習試験において学習障害が惹起されること (Eur. J. Neurosci. 9, 194-197, 1997) およびノシセプチン受容体ノックアウトマウスが正常マウス (wild-type) に比べて水迷路学習試験における学習獲得が早いこと、ノックアウトマウスでは海馬における長期増強 (long term potentiation; LTP) が正常マウスに比べて亢進していること (Nature 394, 577-581, 1998) が報告されており、ノシセプチンは記憶・学習機能に対して抑制的に作用しているものと考えられている。また、ノシセプチンをラット脳室内に投与することにより、コンフリクト試験、明暗箱試験、高架式十字迷路試験などの行動薬理試験において、ジアゼパムとほぼ同等の抗不安活性が認められることが報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 14854-14858, 1997)。さらに、ノシセプチンのノックアウトマウスでは正常マウスに比べてストレスに対する感受性が亢進していること、およびストレスに対する適応能力が障害されることが報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96,

10444-10449, 1999)。すなわち、ノシセプチンは不安やストレスに対して防御的に働く生理作用を有しているものと考えられ、ORL-1受容体のアゴニストはベンゾジアゼピン系化合物と全く異なった作用機序で抗不安作用を示す可能性が考えられる。

#### 【0004】

以上のことから、ORL-1受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト活性を有する化合物は、精神障害、神経障害および生理学的障害の治療、特に、不安およびストレス障害、抑鬱、外傷性障害、アルツハイマー病または他の痴呆症による記憶喪失、癲癇および痙攣の症候、急性および／または慢性疼痛症状、薬物耽溺からの禁断症状、水分バランスの制御、 $\text{Na}^+$ 排泄、動脈血圧障害および肥満症や拒食症のような摂食障害の改善において有用であることが報告されている（特開2000-26466号、特開平11-228575号、特開平10-212290号、EP1122257、特開2001-39974号、WO00/08013、WO00/36421、WO00/27815、WO00/14067、EP099746、WO00/06545、WO99/59997、WO99/39767、WO01/39767、WO01/39775、WO99/29696、WO99/48492、WO98/54168、WO00/31061、特開2001-58991号公報等）。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

ところで、概日リズム睡眠障害は、夜間に正常な睡眠が得られないことを本人の主訴または主症状とする疾患であり、睡眠障害のために通常社会行動に支障をきたす場合もある。この疾患は、時差帯域変化症候群や交代勤務睡眠障害等のような外因性の急性症候群のほか、体内時計またはその同調機構の障害により引き起こされる睡眠相後退症候群等の内因性慢性症候群などの多様な病態を包含している。概日リズム睡眠障害に対して種々の薬物治療が試みられているが、ベンゾジアゼピン系を中心とする睡眠薬では十分な治療効果が得られないことが知られている（「概日リズム睡眠障害」の病態、治療法に関する総説、文献：尾崎茂、大川匡子共著「睡眠障害と生体リズム」、特集時間薬理学－新しい投薬の指針、

Molecular Medicine, Vol. 34(3), pp. 355-365, 1997など)。

【0006】

概日リズムの同調因子は光（光同調）と光以外の因子（非光同調）の2つに大別される。非光同調を惹起する薬物として、これまでにセロトニン作動薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニンなどが知られているが、ORL-1受容体アゴニストが非光同調を惹起するという報告はない。唯一、ORL-1受容体の内因性リガンドであるノシセプチンをハムスターの体内時計である視交叉上核に微量注入した論文があるが、この論文ではノシセプチンは光同調を抑制するが、ノシセプチンそのものは非光同調を起こさないと結論づけている（J. Neurosci., Vol.19(6), pp. 2152-2160, 1999）。

また、前記刊行物、特許公報には、ORL-1受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト活性を有する化合物の概日リズム睡眠障害に対する治療の可能性についての記載はなく、また示唆もない。

【0007】

【問題を解決するための手段】

上記のように、ORL-1受容体と概日リズムの関係は全く解明されていなかったが、本発明者らは、意外にもORL-1受容体に親和性を有する化合物、特にORL-1受容体に対しアゴニストとして作用する化合物が非光同調因子として作用し、概日リズムの位相を前進させることを見出した。すなわち、本発明者らは、概日リズム睡眠障害に対する新規治療薬を開発することを目的として鋭意研究を行った結果、ORL-1受容体アゴニストが概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害に対する予防および／または治療薬となりうることを見出して、本発明を完成するに至った。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明は、睡眠障害の治療および／または予防に有用な医薬に関する。さらに詳しくはORL-1受容体アゴニストを含有する睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用な医薬を提供するものである。

すなわち本発明は以下の通りである。

【0009】

1. ORL-1 受容体アゴニストを含有する睡眠障害の予防および／または治療薬。

2. ORL-1 受容体アゴニストの治療上の有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる睡眠障害の予防および／または治療薬。

3. 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である前記1または2に記載の予防および／または治療薬。

4. 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である前記3に記載の予防および／または治療薬。

5. 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害群である前記3に記載の予防および／または治療薬。

6. 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である前記3に記載の予防および／または治療薬。

7. 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防および／または治療に用いる前記1または2に記載の予防および／または治療薬。

8. 高照度光療法に用いる前記1または2に記載の予防および／または治療薬。

【0010】

ORL-1 受容体に親和性を有する化合物としては、特開2000-26466号、特開平11-228575号、特開平10-212290号、EP1122257、特開2001-39974号、WO00/08013、WO99/36421、WO00/27815、WO00/14067、EP0997464、WO00/06545、WO99/59997、WO99/36421、WO01/39767、WO01/39775、WO99/29696、WO99/48492、WO98/54168、WO00/31061、特開2001-58991号等の公報に開示されているピペリジン化合物やアミド化合物などがあり、特に化学構造上の制限はないが、具体例としては

(RS)-8-(アセナフテン-1-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリ  
アザースピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

8- (デカヒドロ-ナフタレン-2-イル) -3-メチル-1-フェニル-1,  
 3, 8-トリアザ-スピロ [4. 5] デカン-4-オン、  
 1- (1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジニル) -3-エチル-1, 3-  
 ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、  
 1- (1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジニル) -2- (4-メチルピペ  
 ラジニル) -1H-ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

本発明における睡眠障害の予防および／または治療薬としては、上記化合物のうち、ORL-1 受容体に対してアゴニスト活性を有する化合物が好ましい。

#### 【0011】

本発明の効果は、後述の薬理試験の項で詳細に説明するが、まず種々の化学構造を有する化合物についてORL-1 受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト活性の有無を調べ、次いで、ORL-1 受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト活性を有する化合物をラットに投与したところ、ORL-1 受容体アゴニスト活性を有する化合物が位相前進作用を示すことを見出した。

本発明は、ORL-1 受容体アゴニストが化学構造と関係なく位相前進作用を示すことを見出したところに特徴があること、その作用の強弱は本発明の有用性に影響を与えるものではない。

#### 【0012】

以下の試験結果は、ORL-1 受容体アゴニストが、睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用であることを示している。

#### 【0013】

ORL-1 受容体アゴニスト活性を有する化合物は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、軟膏および坐剤等が挙げられる。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキ



シプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて用いて調製することができる。軟膏であれば、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当たり0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0014】

##### 【実施例】

以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの実施例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0015】

##### 製剤処方例1：錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	50.0mg
トウモロコシデンプン	20.0mg
結晶セルロース	29.7mg
ポリビニルピロリドンK30	5.0mg
タルク	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製した。

#### 【0016】

##### 製剤処方例2：錠剤

本発明化合物	10.0mg
--------	--------

乳糖	70.0 mg
トウモロコシデンプン	35.0 mg
ポリビニルピロリドン K30	2.0 mg
タルク	2.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
	120.0 mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドン K30 糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し、120 mg のカプセル剤を製した。

#### 【0017】

以下、本発明の医薬の薬理作用を実験例により説明する。

本発明化合物として下記4種の化合物を用いた。

化合物A：(RS)-8-(アセナフテン-1-イル)-1-フェニル-1,3-

ジ-トリアザースピロ[4.5]デカン-4-オン、

化合物B：8-(デカヒドロ-ナフタレン-2-イル)-3-メチル-1-フェニル-1,3,8-トリアザースピロ[4.5]デカン-4-オン、

化合物C：1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジニル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、

化合物D：1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジニル)-2-(4-メチルピペラジニル)-1H-ベンズイミダゾール

#### 【0018】

##### 実験例1：ORL-1受容体結合試験

(実験方法および測定)

ラット大脳皮質より調製した受容体標品を用いて、 $[^3\text{H}]$ -ノシセプチンの結合試験を行った。すなわち、ポリプロピレンチューブに各濃度の被験物質溶液 50  $\mu\text{L}$ 、受容体標品液 900  $\mu\text{L}$ 、標識リガンド  $[^3\text{H}]$ -ノシセプチン 50  $\mu\text{L}$  を順次加えて、25℃で20分間反応させた。反応液をガラスフィルター W

hatman GF/Bを用いて、セルハーベスターで吸引濾過した。フィルターを氷冷した50 mmol/L Tris/HCl緩衝液で3回洗浄した後、測定バイアルに入れ、液体シンチレーションカクテルACS-II(Amersham社) 2 mLを加え、放射線量を液体シンチレーションカウンター(LSC-5100、Aloka社)で測定した。非特異的結合量を求めるためには非標識リガンド被験化合物Aを用いた。結合阻害率(%)および阻害定数( $K_i$ 値)は以下の計算式に従って算出した。

【0019】

$$\text{結合阻害率}(\%) = \{1 - (B - N)/(T - N)\} \times 100$$

N : 非特異的結合量、 T : 総結合量、 B : 被験物質存在下での結合量

$$\text{阻害定数}(\mathbf{K_i} \text{ 値}) = IC_{50}/(1 + L/K_d)$$

$IC_{50}$  : 50%阻害濃度、 L : 標識リガンド濃度、  $K_d$  : 標識リガンドの解離定数

【0020】

(結果および考察)

図1にORL-1受容体結合試験の結果を示す。

化合物A, B, Cは濃度依存的に $[^3H]$ -ノシセプチンの結合を阻害し、その $IC_{50}$ 値はそれぞれ86、93、360 nmol/Lであった。また、 $K_i$ 値はそれぞれ、10.4、11.3、43.7 nmol/Lであった。一方、化合物Dは10 nmol/Lの濃度において、約40%の阻害率を示したにとどまり、 $IC_{50}$ 値、 $K_i$ 値は算出できなかった。

以上の結果より、化合物A, B, CはいずれもORL-1に親和性を有することが明らかになった。

【0021】

実験例2 : アゴニスト作用

(実験方法および測定)

ヒトORL-1受容体を強制発現させたHEK293細胞を用いて、forskolin刺激によるcAMP上昇に対する抑制作用を指標にORL-1受容体アゴニスト活性を測定した。すなわち、コラーゲンコートした96穴のマイクロプレート

用いて一晩インキュベートしたヒトORL-1受容体発現細胞の培養液を捨て、Kerbs-Ringer液100  $\mu$ Lを添加した。次に各濃度の被験物質溶液50  $\mu$ L添加し、37℃で5分間プレインキュベートした。さらにforskolin溶液50  $\mu$ L（最終濃度1  $\mu$ mol/L）を添加して37℃で15分間インキュベートした。上清を捨て、細胞溶解剤200  $\mu$ Lを添加し、細胞内cAMPアッセイ用サンプルとした。cAMPアッセイ用サンプルのcAMP濃度をcAMPアッセイ用キットBIOTRAK（Amersham Pharmacia Biotech）を用いて測定した。

#### 【0022】

##### （結果および考察）

図2にcAMPアッセイの結果を示す。

化合物Aおよび化合物Bは濃度依存的にcAMP産生を抑制した。したがって、化合物Aおよび化合物BはORL-1受容体アゴニスト活性を有することが明らかになった。また、ORL-1受容体に対する親和性が低かった化合物DのcAMP産生抑制作用は化合物Aおよび化合物Bと比べて明らかに弱かった。一方、化合物CはORL-1受容体に対して比Aの高い親和性を示したにもかかわらず、cAMP産生を抑制しなかった。すなわち、化合物CはORL-1受容体アンタゴニストであることが明らかになった。

#### 【0023】

##### 実験例3：位相前進作用

##### （実験方法および測定）

実験にはあらかじめ体温および運動量計測用送信機（TA10TA-F20）の腹腔内植え込み手術を行ったラットを用いた。一定の回復期間の後、ラットを恒暗条件下で個別飼育した。テレメトリー自動計測システムを用いてラットの体温および運動量を5分毎に自動測定した。体温および運動量の変化が安定したフリーラン状態（外来の同調因子に左右されず、体内時計の周期に依存した変化を示すこと）にあることを確認した後、異なった時刻（circadian time；CT、運動量の増加および体温の上昇が起こる時刻をCT12とし1日をCT0～CT24で表す。）にORL-1受容体アゴニストを腹腔内投与し、5分毎の運動量および体温変化をアクトグラム表示した図から、投与前後の概日リズムの位相変化を算出した。

【0024】

(結果及び考察)

化合物Aによるラット概日リズム位相変化の結果を図3に示す。

ORL-1受容体アゴニストである化合物A 10mg/kgをCT0またはCT12に投与しても位相変化は生じなかったが、CT6またはCT9に投与すると、それぞれ2.8または1.7時間の位相前進が観察された。すなわち、ORL-1受容体アゴニストは、体内時計に作用して概日リズムの位相を前進させることが明らかになった。【0025】

【発明の効果】

上記薬理実験より、ORL-1受容体アゴニストを含有する薬剤は睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

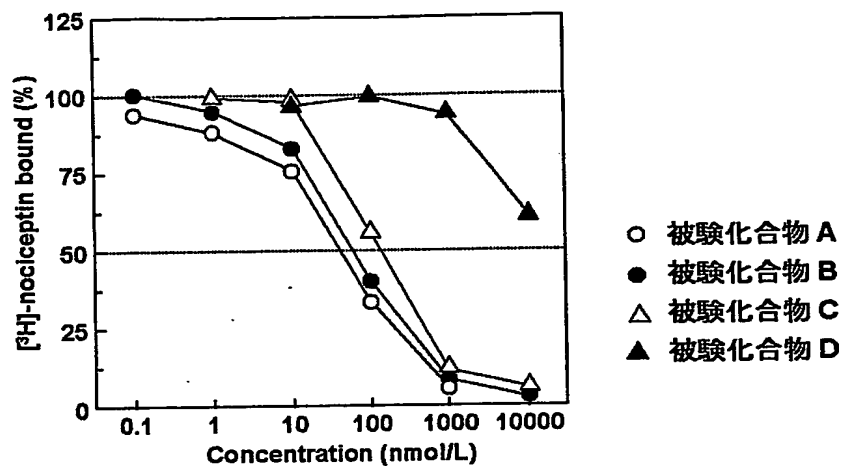
【図1】 ORL-1受容体アゴニストの試験の結果を示す図である。

【図2】 cAMPレベルの結果を示す図である。

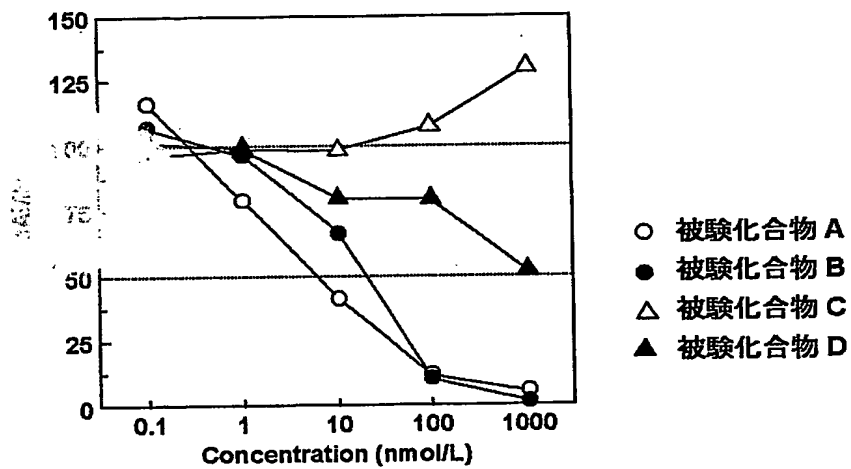
【図3】 ORL-1受容体アゴニストである化合物Aによるラット概日リズムの位相変化を示す図である。

【書類名】 図面

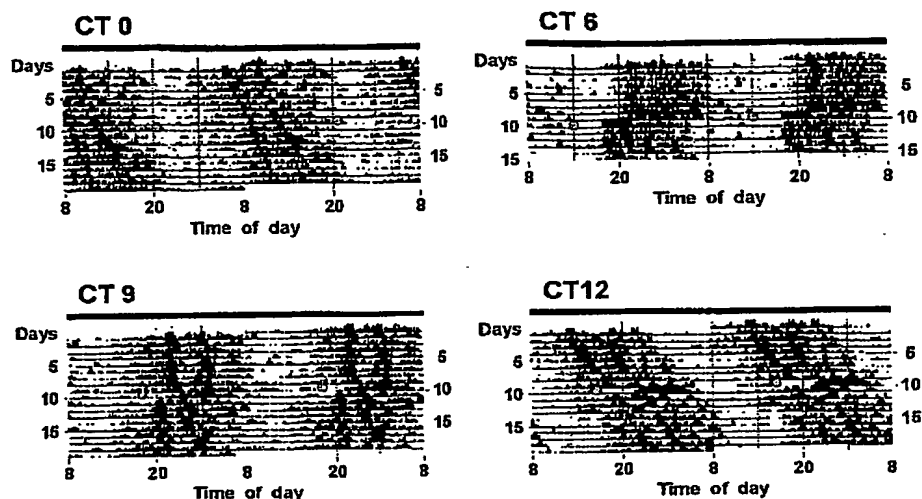
【図 1】



【図 2】



【図 3】



○: 被験化合物 A 10 mg/kg, i.p.

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 概日リズム睡眠障害に対する新規治療薬を開発すること。

【解決手段】 ORL-1 受容体に対しアゴニストとして作用する化合物が非光同調因子として作用し、概日リズムの位相を前進させることを見出した。すなわち、ORL-1 受容体アゴニストは概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害に対する予防および／または治療薬となりうる。

【選択図】 図 3



認定・付加情報

特許出願の番号

特願 2002-093398

受付番号

50200449431

書類名

特許願

担当官

第五担当上席

0094

作成日

平成14年 4月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成14年 3月29日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006725]

1. 変更年月日 2001年10月 1日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**